



Sindrom Rett: Kelainan Genetik Penyebab Disabilitas Intelektual Rett Syndrome: Genetic Disorder As A Causal of Intellectual Disability

Nisa Ihsani^{1*}, Elisca Nurhayati¹, Tabina Khalishah Dzikra Dzakhirah¹, Yesi Repani¹

¹ Departemen Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung

*Corresponding author: Jalan Soekarno-Hatta No. 752 Kota Bandung, Provinsi Jawa Barat, 40614, Indonesia.
E-mail addresses: nisaihsani@umbandung.ac.id

2024 BIODIVERSE: Jurnal Biodiversitas dan Bioteknologi

Abstract

Rett Syndrome (RTT) is a rare genetic disorder affecting early neurological development that has a mutation linked to the X chromosome in the MECP2 gene that codes for methyl CpG-binding protein 2, resulting in loss of function. Typical symptoms of Rett Syndrome are impaired communication and loss of speech, loss of hand use, repetitive, involuntary hand movements such as hand washing, loss of mobility, or difficulty walking. Rett Syndrome is very rare in Indonesia. It occurs in 1 in 10,000 - 15,000 children. A specific treatment cannot treat Rett Syndrome. However, treatment can be done for the symptoms, including sleep disorders, eating disorders, seizures, and self-injurious behavior. Trefinetide is one treatment that is specific to the main symptoms of rett syndrome. This review is conducted to provide information about rett syndrome; therefore, the symptoms can be detected earlier.

Article info

Article history:

Received : 28 June 2024

Revised : 29 June 2024

Accepted : 29 June 2024

Available online : 30 June 2024

Keywords:

Disability

MECP2 gene

Mutation

Rett syndrome

1. PENDAHULUAN

Rett syndrome merupakan kelainan genetik yang menjadi salah satu penyebab disabilitas intelektual. Sindrom ini tergolong ke dalam jenis sindrom yang langka dengan karakteristik yang mirip dengan sindrom lainnya, yaitu meliputi terhambatnya kemampuan bicara dan pergerakan [1]. *Rett syndrome* pertama kali dijelaskan pada tahun 1960-an oleh seorang ahli saraf anak Austria, Andreas Rett. Ia mengamati dua pasien yang tengah meremas-remas tangannya diikuti dengan gerakan tangan lainnya yang tidak terkontrol. Berdasarkan hasil pemeriksaan, ia menemukan bahwa kedua pasien tersebut mengalami riwayat kesehatan yang sama, yaitu periode awal perkembangan normal yang diikuti dengan hilangnya periode keterampilan tertentu, yakni keterampilan tangan, berbicara, dan berjalan [1][2][3].

Adanya perbedaan karakteristik *rett syndrome* di kawasan Irlandia [2] menyebabkan perlu adanya pemahaman sejak dini terkait karakteristik *rett syndrome*. Oleh karena itu, pada jurnal ini dibahas terkait prevalensi dan karakteristik *rett syndrome* beserta gejala, faktor genetik dan penyebab penyakit, serta terapi pengobatan dalam meringankan gejala *rett syndrome*. Pemaparan *rett syndrome* dalam jurnal review ini diharapkan dapat membantu pembaca untuk mengenali gejala *rett syndrome* pada anak sejak dini.

2. METODE

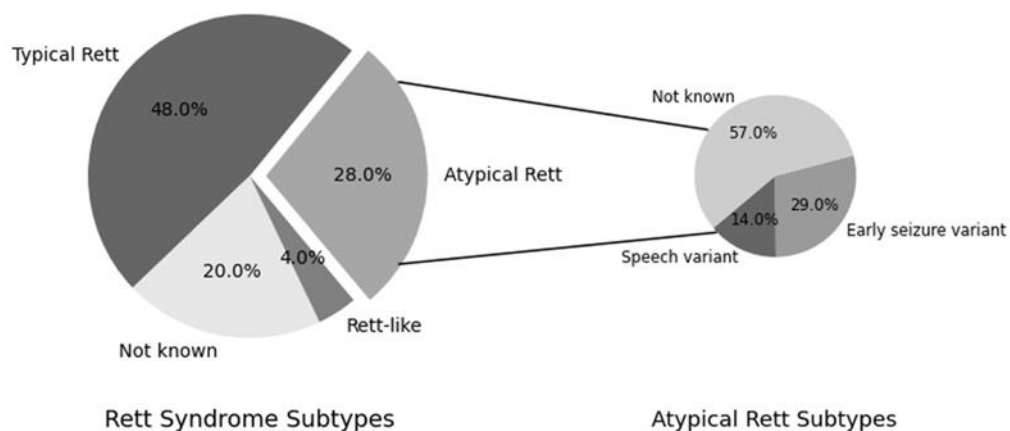
Penulisan jurnal dilakukan dengan melakukan penelusuran data terkait *rett syndrome*. Beberapa jurnal mengenai *rett syndrome* ditelusuri dari berbagai sumber seperti Nature, PlosOne, dan Pharmaceutical Sciences and Research. Setelah itu, sebanyak 16 jurnal dipilih sesuai dengan informasi yang dibutuhkan. Pada penelitian ini ruang lingkup informasi yang dibutuhkan mencakup prevalensi, gejala, faktor genetik, dan terapi pengobatan *rett syndrome*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Prevalensi *Rett Syndrome*

Berdasarkan hasil studi yang diterbitkan oleh Orphanet Journal of Rare Diseases dengan judul “*Rett Syndrome in Ireland: a demographic study*”, jumlah penderita *Rett Syndrome* (RTT) di Amerika Serikat dan Kanada yaitu sebanyak 919 dari total populasi 331,9 juta, Italia 84 dari 59,11 juta, Denmark 27 dari 5,86 juta, Australia 349 dari 25,69 juta, UK 91 dari 67,33 juta, Belanda & Belgia 137 dari 29,12 juta, Brazil 27 dari 214,3 juta, Polandia 23 dari 37,75 juta, dan Swedia 125 dari 10,42 juta [2]. Timothy Aditya Sutantyo mengemukakan bahwa RTT sangat jarang terjadi di Indonesia. Angka kejadian *Rett Syndrom* di Indonesia sebanyak 1 dari 10.000 - 15.000 anak. Dalam penelitiannya di RS Hasan Sadikin, Bandung, Jawa Barat, Timothy menemukan seorang gadis yang mengidap *Rett Syndrome*. Gadis tersebut tidak dapat berbicara dan memiliki keterbatasan gerakan tangan [3].

Prevalensi *Rett Syndrome* secara global mencakup 5 sampai 10 per 100.000 perempuan. Berdasarkan data prevalensi tersebut, jumlah individu yang mengidap RTT di Irlandia diperkirakan dapat mencapai 180 orang. Akan tetapi, hanya 75 keluarga yang tercatat dalam *Rett Syndrome Association of Ireland* (RSAl). Kasus *Rett Syndrome* dibagi menjadi dua jenis, yakni tipikal dan atipikal *Rett Syndrome*. Pada kasus *atypical Rett Syndrome/Subtype*, gejala *Rett Syndrome* tidak seluruhnya muncul pada pasien. Hasil studi di Irlandia menunjukkan bahwa persentase atipikal *Rett Syndrome* lebih sedikit dibandingkan dengan *typical Rett Syndrome* (Gambar 1).



Gambar 1. Kasus *Rett Syndrome* yang mencakup baik kasus tipikal maupun atipikal di Irlandia [2]

Atipikal *Rett Syndrome* mencakup 28% dengan sebagian kecil gejala seperti kejang pada perkembangan awal dan gangguan berbicara. Akan tetapi 57% diantaranya tidak diketahui penyebabnya. Sebanyak 40 % partisipan telah teidentifikasi berasosiasi dengan mutasi genetik dan sebagian besar disebabkan oleh mutasi gen MECP2 dengan jenis mutasi titik pada p.Thr158Met, p.Arg306Cys, p.Pro152Arg, p.Arg133Cys, p.Pro152Arg, Gln128Ter, Cys382Ter, mutasi insersi yang melibatkan C488A > 6; dan mutasi delesi C.1162_1172del, c.1164_1207del, serta delesi pada ekson 3 and 4 [2].

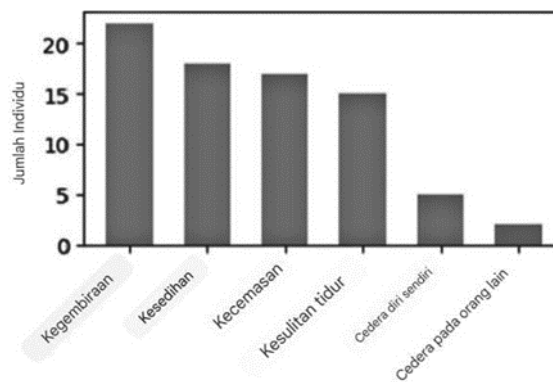
Penyakit *Rett Syndrome* ini lebih banyak ditemukan pada anak perempuan dibandingkan dengan anak laki-laki. Hal ini menyebabkan gangguan parah yang mempengaruhi hampir setiap aspek kehidupan anak, menyebabkan cacat kognitif dan fisik yang cukup parah, serta menyebabkan disabilitas intelektual pada perempuan [4].

3.2. Gejala *Rett Syndrome*

Gejala *Rett Syndrome* muncul pada masa kanak-kanak secara bertahap, yakni tahap stagnasi pada usia 6 hingga 18 bulan [1], kemudian mengalami penurunan dengan cepat pada usia 1-4 tahun, pseudostasioner pada usia 2 tahun, dan penurunan keterampilan motorik yang lambat pada usia 10 tahun [5].

Gejala khas *Rett Syndrome* adalah gangguan komunikasi, kehilangan kemampuan berbicara, hilangnya kemampuan penggunaan tangan, gerakan tangan berulang yang tidak disengaja seperti mencuci tangan, kehilangan mobilitas atau kesulitan berjalan, tonus otot yang tidak normal berhubungan dengan pengecilan otot secara tiba-tiba, dan gangguan gerakan yang disebabkan oleh rangsangan emosional atau aktivitas fisik yang intens [6]. Gejala-gejala tersebut dapat dipicu oleh lelucon, kejutan, kemarahan, ketakutan, kegembiraan, olahraga, dan lain-lain [7].

Menurut Zade *et al.* (2024), terdapat perilaku yang umum terdapat pada kelompok orang yang memiliki *Rett Syndrome*, yakni kegembiraan, kesedihan, kecemasan, gangguan tidur serta perilaku melukai diri sendiri dan orang lain dengan frekuensi pada gambar 2.



Gambar 2. Perilaku individu RTT di Irlandia [2]

Penelitian mengenai *Rett Syndrome* Irlandia terkait data demografi dan karakteristik klinis yang bekerja sama dengan RSAI, menunjukkan adanya informasi tentang persentase klinis dan perilaku individu Irlandia yang didiagnosa *Rett Syndrome*. Hasil dari kuesioner menunjukkan presentasi keseluruhan yang sebanding dengan negara lain. Frekuensi perilaku yang paling umum diamati pada kelompok orang yang didiagnosa *Rett Syndrome* di Irlandia sebagai berikut: Kegembiraan dilaporkan oleh 92% dari partisipan, diikuti oleh kesedihan (75%), kecemasan (71%), gangguan tidur malam hari (63%), perilaku melukai diri sendiri (21%), dan perilaku melukai orang lain (8%). Namun, pada diagnosis genetik sebagian besar individu tidak diketahui atau tidak ada, karena terbatasnya akses terhadap fasilitas genotipe dan layanan diagnostik yang tersedia untuk umum di Irlandia. Hal ini dapat menyebabkan kemungkinan kesalahan diagnosis kasus *Rett Syndrome* atipikal [2].

3.3. Faktor Genetik Penyebab *Rett Syndrome*

Dokter keturunan Lebanon-Amerika Huda Zoghbi menemukan mutasi penyebab penyakit ini pada tahun 1999. Kelainan genetik yang langka ini disebabkan oleh mutasi pada kromosom X, yakni pada gen MECP2 pada lokus Xq28. Gen ini mengkode protein pengikat metil CpG 2[5]. Protein tersebut berperan dalam mengatur ekspresi gen dengan mengikat daerah CpG yang termetilasi pada DNA. Kehilangan protein pengikat metil CpG 2, seperti dalam mutasi yang terkait dengan *Rett Syndrome* dan kondisi neurologis lainnya, dapat menyebabkan disregulasi ekspresi gen, terutama gen-gen yang penting untuk fungsi dan perkembangan otak seperti BDNF. Hal ini dapat mengganggu mekanisme neurotropik dan berkontribusi pada berbagai gangguan neurologis dan neuropsikiatrik [8].

Struktur gen MECP2 terdiri dari beberapa bagian, termasuk daerah *untranslated 5'*, empat bagian ekson (bagian yang mengkodekan protein), dan UTR 3' poliadilasi. Lokasi mutasi umumnya terjadi pada ekson 3, terutama pada urutan pengulangan CCACC. Pengulangan CCACC, disebabkan oleh adanya kesalahan selama replikasi DNA, yakni "*slipped strand mispairing*" [9]. *Slipped strand mispairing* (SSM) adalah proses kesalahan yang terjadi selama replikasi DNA, di mana terjadi kesalahan penempelan antara untai baru dan untai cetakan di wilayah mikrosatelit (repetisi pendek DNA). Hal ini mengakibatkan perubahan jumlah unit pengulangan mikrosatelit

(repetisi pendek DNA), yang merupakan sumber utama variasi genetik di antara individu-individu dalam populasi. Penemuan variasi ini penting dalam penelitian genetika untuk identifikasi dan pemahaman lebih lanjut tentang genomik [10].

Jenis mutasi lainnya yang menyebabkan RTT adalah *nonsense* atau *frameshift mutation*. Mutasi ini menyebabkan individu tidak dapat menghasilkan mRNA yang sesuai dan terdegradasi melalui proses mRNA *decay*. Menurut catatan dalam Basis Data Variasi, mutasi pada individu yang mengidap *Rett Syndrome* juga terjadi pada lima titik dengan frekuensi lebih dari 5% *Rett Syndrome*. T158M merupakan salah satu mutasi missense paling umum, yaitu mutasi pada gen MECP2 yang mengakibatkan protein MECP2 tidak dapat mengikat DNA dengan baik. Sebagian besar mutasi ini terkonsentrasi pada domain-domain pengikatan metil dan domain represi transkripsi dari gen MECP2. Mutasi missense yang terlokalisasi pada wilayah C-terminal dan domain pengikatan metil MECP2 mengganggu interaksi dengan kompleks ko-repressor NCoR/SMRT. Kondisi ini kemungkinan besar berkontribusi pada munculnya gejala neurologis pada *Rett Syndrome*. Keparahan *Rett Syndrome* dapat bervariasi, mulai dari kasus yang ringan hingga yang sangat parah. Tingkat keparahan bergantung pada lokasi, jenis, dan tingkat keparahan mutasi, serta proses inaktivasi kromosom X [11] [12] [9].

3.4. Pengobatan *Rett Syndrome*

Hingga kini, gejala penyakit *Rett Syndrome* tidak dapat dihentikan seutuhnya dengan pengobatan spesifik. Akan tetapi, pengobatan dilakukan pada gejala yang muncul, diantaranya: gangguan tidur, gangguan makan, kejang, dan perilaku melukai diri sendiri [13] [14]. Pengobatan pada gejala-gejala tersebut dapat dilakukan dengan pemberian obat dengan berbagai jenis golongan yang disesuaikan dengan tingkat gejala. Gangguan tidur dapat diatasi dengan pemberian melatonin, yang termasuk ke dalam golongan obat bebas. Gangguan makan pada pasien *Rett Syndrome* dapat diatasi dengan agen anti reflux. Kejang yang ditimbulkan sebagai gejala *Rett Syndrome* dapat diatasi salah satunya dengan karbamazepin. Obat ini, termasuk ke dalam golongan obat keras. Di antara gejala yang timbul, perilaku agresif atau melukai diri sendiri merupakan gejala yang sangat sulit bahkan tidak dapat dikontrol, sehingga pengobatan atau pencegahan tidak dapat dilakukan dengan metode tindakan atau perilaku. Akan tetapi, pengobatan dapat dilakukan melalui pemberian obat risperidon [15]. Risperidon merupakan jenis obat antipsikotik yang biasa digunakan untuk pasien skizofrenia. Obat ini banyak dipilih karena harga yang ekonomis dan minimum efek samping [16].

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Neul *et al.* (2023), trofinetide ditemukan sebagai obat yang dapat mengatasi gejala utama pada *Rett Syndrome*. Pemberian trefinotide pada pasien menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan dan spesifik terhadap fungsi sinaptik, yang mana. Akan tetapi, terdapat resiko yang ditimbulkan oleh trefinotide. Efek samping yang muncul akibat konsumsi obat ini antara lain diare dan muntah. Namun demikian, gejala tersebut dapat ditangani dengan kesembuhan yang cepat [1].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas, disimpulkan bahwa *Rett Syndrome* adalah penyakit dengan gangguan komunikasi, sehingga menyebabkan kehilangan kemampuan berbicara dan gangguan mobilitas, sehingga sulit berjalan dan kehilangan kemampuan penggunaan tangan. Penyakit ini disebabkan oleh mutasi pada kromosom X, yakni gen MECP2 sebagai kode protein pengikat metil CpG 2. Pengobatan *Rett Syndrome* hanya dapat dilakukan melalui terapi pengobatan pada gejala-gejala yang muncul.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Program Studi Bioteknologi UM Bandung beserta para editor dan *reviewer* jurnal Biodiverse.

6. DAFTAR REFERENSI

- [1] Neul, J. L., Percy, A. K., Benke, T. A., Berry-Kravis, E. M., Glaze, D. G., Marsh, E. D., Lin, T., Stankovic, S., Bishop, K. M., & Youakim, J. M. (2023). Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nature Medicine*, 29(6), 1468-1475. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02398-1>.
- [2] K. Zade, C. Campbell, S. Bach, H. Fernandes, and D. Tropea, "Rett syndrome in Ireland: a demographic study," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 19, no. 1, pp. 1-15, 2024, doi: 10.1186/s13023-

024-03046-8.

- [3] T. A. Sutantyo, "Development Of Web-Based Augmentative And Alternative Communication (AAC) Tools For People With Rett Syndrome In Activities Of Daily Living (ADL)," 2019.
- [4] Vidal, S., Xiol, C., Pascual-alonso, A., O'callaghan, M., Pineda, M., & Armstrong, J. (2019). Genetic landscape of rett syndrome spectrum: Improvements and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms20163925> [5] Banerjee, A., Miller, M. T., Li, K., Sur, M., & Kaufmann, W. E. (2019). Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: A model synaptic disorder. *Brain*, 142(2), 239-248. <https://doi.org/10.1093/brain/awy32>.
- [5] Banerjee, A., Miller, M. T., Li, K., Sur, M., & Kaufmann, W. E. (2019). Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: A model synaptic disorder. *Brain*, 142(2), 239-248. <https://doi.org/10.1093/brain/awy323>.
- [6] Suresha, P. B., O'Leary, H., Tarquinio, D. C., Von Hehn, J., & Clifford, G. D. (2023). Rett syndrome severity estimation with the BioStamp nPoint using interactions between heart rate variability and body movement. *PLoS ONE*, 18(3 March), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266351>.
- [7] Fu, C., Armstrong, D., Marsh, E., Lieberman, D., Motil, K., Witt, R., Standridge, S., Nues, P., Lane, J., Dinkel, T., Coenraads, M., Von Hehn, J., Jones, M., Hale, K., Suter, B., Glaze, D., Neul, J., Percy, A., & Benke, T. (2020). Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatrics Open*, 4(1). <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000717>.
- [8] Bach, S., Ryan, N. M., Guasoni, P., Corvin, A. P., El-Nemr, R. A., Khan, D., Sanfeliu, A., & Tropea, D. (2020). Methyl-CpG-binding protein 2 mediates overlapping mechanisms across brain disorders. *Scientific Reports*, 10(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79268-0>.
- [9] A. G. Lopes, S. K. Loganathan, and J. Caliaperumal, "Rett Syndrome and the Role of MECP2: Signaling to Clinical Trials," *Brain Sci.*, vol. 14, no. 2, 2024, doi: 10.3390/brainsci14020120.
- [10] T, M. V., Vijayalakshmi, V., & Pramila, P. (2024). Significance of Microsatellite Instability in Colorectal Carcinoma- A Complete Review. *Saudi Journal of Pathology and Microbiology*, 9(03), 71-74. <https://doi.org/10.36348/sjpm.2024.v09i03.003>.
- [11] U. Petriti, D. C. Dudman, E. Scosyrev, and S. Lopez-Leon, "Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis," *Syst. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 1-9, 2023, doi: 10.1186/s13643-023-02169-6.
- [12] IRSF Researcher, "International Rett Syndrome Foundation," vol. 166, no. 11-12, pp. 353-400, 2024.
- [13] Williamson and Christodoulou, "Rett syndrome : new clinical and molecular insights," *European journal of Human Genetics*, vol. 14, pp. 896-903, 2006.
- [14] Martelina, Y., Wibowo, T., Sutomo, R., Ilmu, D., & Anak, K. (2021). Luaran pasien dengan sindrom rett.
- [15] Nanda, "Sindrom Rett," *Jurnal UMSU*, 2016.
- [16] Puspitasari and Angeline, "Analisis Potensi interaksi obat golongan antidepresan pada pasien skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr.bSoeharto Heerdjan Tahun 2016," *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, vol. 6, no. 1, pp. 13-20, 2016.